

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

PCT/JP2004/000042

07.1.2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日
Date of Application: 2003年 1月 10日

REC'D 27 FEB 2004

出願番号
Application Number: 特願 2003-004028

WIPO PCT

[ST. 10/C]: [JP 2003-004028]

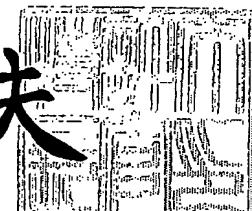
出願人
Applicant(s): 関西ティー・エル・オー株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1 (a) OR (b)

2004年 2月 13日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 0212121

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61L 27/00

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市右京区西院春栄町36番地13

【氏名】 中村 孝志

【発明者】

【住所又は居所】 京都府長岡京市梅が丘2丁目50番地

【氏名】 小久保 正

【発明者】

【住所又は居所】 兵庫県西宮市瓦林町27番29号

【氏名】 松下 富春

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府吹田市津雲台5丁目6番20号

【氏名】 藤林 俊介

【発明者】

【住所又は居所】 京都府京都市左京区東開町20番地カストルム洛北31
6号

【氏名】 金 鉉敏

【特許出願人】

【識別番号】 899000046

【氏名又は名称】 関西ティー・エル・オー株式会社

【代理人】

【識別番号】 100098969

【弁理士】

【氏名又は名称】 矢野 正行

【電話番号】 075-602-8500

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056650

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 生体骨誘導性の人工骨とその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

チタンまたはチタン合金の一塊からなり、直径 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ の三次元網目状に連通した孔と、孔の内面に直径 $50 \mu\text{m}$ 以下の穴とを有し、空隙率が $30 \sim 80\%$ である多孔質体と、

非晶質酸化チタン相、非晶質アルカリチタン酸塩相、アナターゼ相及び (101) 面に配向したルチル相のうちから選ばれる 1 種以上からなり、その多孔質体における前記孔及び穴の表面の少なくとも一部に形成された被膜とを備えることを特徴とする生体骨誘導性の人工骨。

【請求項 2】

前記被膜が、 $0.1 \sim 10.0 \mu\text{m}$ の厚さを有する請求項 1 に記載の人工骨。

【請求項 3】

チタンまたはチタン合金の一塊からなり、直径 $100 \sim 300 \mu\text{m}$ の三次元網目状に連通した孔と、孔の内面に直径 $50 \mu\text{m}$ 以下の穴とを有し、空隙率が $30 \sim 80\%$ である多孔質体を、アルカリ性水溶液中に浸すことを特徴とする生体骨誘導性の人工骨の製造方法。

【請求項 4】

前記多孔質体を、被溶射体上にチタン粉末をプラズマ溶射することによって得る請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記チタン粉末は、不定形の粒子の群からなり、その個々の粒子が多孔質である請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記チタン粉末は、 $20 \sim 30 \mu\text{m}$ の細粉と $100 \sim 300 \mu\text{m}$ の粗粉からなる請求項 4 又は 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記多孔質体を前記アルカリ水溶液中に浸した後に加熱する請求項 3 ~ 6 のい

ずれかに記載の方法。

【請求項 8】

前記加熱温度が300～800℃である請求項7に記載の方法。

【請求項 9】

前記アルカリ性水溶液中に浸した後、加熱する前に多孔質体を水に浸ける請求項7又は8に記載の方法。

【請求項 10】

チタンまたはチタン合金の一塊からなり、直径100～3000μmの三次元網目状に連通した孔と、孔の内面に直径50μm以下の穴とを有し、空隙率が30～80%である多孔質体を、電解液中で陽極酸化することを特徴とする生体骨誘導性の人工骨の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この発明は、チタンまたはチタン合金の一塊からなる人工骨に属し、特に生体骨誘導性の人工骨とその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

【特許文献1】 特許第2775523号公報

【特許文献2】 特開2002-102330号公報

【非特許文献1】 J. Biomed. Mater. Res. (Appl. Biomater.), 58, 270-276 (2001)

チタン又はチタン合金（以下、単にチタン等という。）は、生体に対する毒性が少ないとから、人工骨材料として利用されている。従来、チタン等からなる人工骨材料としては、チタン等の表面に非晶質アルカリチタン酸塩からなる被膜を形成し、必要によりその上にアパタイトからなる第二被膜を形成したもの（特許文献1）、チタン等の表面にアナターゼからなる被膜を形成し、必要によりその上にアパタイトからなる第二被膜を形成したもの（特許文献2）が知られている。これらの人骨材料は、いずれも生体骨との結合性に優れている。即ち、こ

これら的人工骨材料を生体の骨欠損部に埋め込んだとき、人工骨材料の表面がそれと接触する周辺生体骨と強固に結合するのである。

一方、水酸アパタイトセラミックスなどからなる特定のセラミックス多孔質体は、本来骨の存在しない場所、例えば筋肉内においても新たな骨を形成する骨誘導能を有することが知られている（非特許文献1）。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

しかし、セラミックス多孔質体は、圧壊強度が10～30 MPa程度で、破壊靱性も5 MPa \sqrt{m} 以下の脆い材料であるので、体内に埋め込んで負荷を与えると破損してしまう。従って、現実的には使用範囲が、負荷の働くかないような部位に限定される。

それ故、この発明の課題は、荷重に耐え且つ骨誘導性の人工骨を提供することにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】

その課題を解決するために、この発明の人工骨は、

チタンまたはチタン合金の一塊からなり、直径100～3000 μm 、好ましくは直径200～500 μm の三次元網目状に連通した孔と、孔の内面に直径50 μm 以下の穴とを有し、空隙率が30～80%である多孔質体と、

非晶質酸化チタン相、非晶質アルカリチタン酸塩相、アナターゼ相及び（101）面に配向したルチル相のうちから選ばれる1種以上からなり、その多孔質体における前記孔及び穴の表面の少なくとも一部に形成された被膜とを備えることを特徴とする。

【0005】

図1に模式的に示すように、この発明の人工骨1を生体組織2内に埋め込むと、体液及び細胞（以下、「体液等」という。）が矢印の如く孔3を通って人工骨1内に行き渡る。体液等は孔3を通過中に穴4に捕獲される。上記非晶質酸化チタン相、非晶質アルカリチタン酸塩相、アナターゼ相及び（101）面に配向したルチル相は、いずれも生体中でアパタイト形成能力を有する。従って、穴4に

捕獲された体液等は穴4内または穴4の周辺に形成された被膜（図示省略）と反応し、被膜上に骨を形成する。この点、生体骨との接触部分でのみ骨を形成し、生体骨と結合していた従来のチタン等からなる人工骨と著しく相違する。即ち、従来の人工骨は、上記生体組織2が生体骨であって、埋め込み場所が骨欠損部であるとすると、人工骨と生体組織2との接触部分（例えばA部）でのみ新たな骨を形成していたのに対して、この発明の人工骨1は、穴4内やその周辺のように生体組織2から離れた場所においても新たな骨を形成するのである。

【0006】

尚、図1は模式図であるために、孔3の直径が人工骨1の表面から内部に至るまで一様になっているが、必ずしも一様でなくとも $100\sim3000\mu\text{m}$ の範囲に属していればよい。むしろ現実的には一様でない。穴4の直径も同様に上記の範囲で様々である。

但し、孔の直径が $100\mu\text{m}$ に満たないと、体液等が通過しにくいし、 $300\mu\text{m}$ を超えると、新たに形成された骨で空孔が埋まるのにあまりに長い年月を要するので、 $100\sim3000\mu\text{m}$ の範囲に限定した。また、穴の直径が $50\mu\text{m}$ を超えると体液等が捕獲されにくいので、 $50\mu\text{m}$ 以下とした。

前記被膜を構成する相のうち、アパタイト形成能力は、アナターゼ相が高い。一方、アパタイトとチタンとの長期結合強度は非晶質アルカリチタン酸塩相が優れている。いずれにしても被膜は、 $0.1\sim10.0\mu\text{m}$ の厚さを有すると好ましい。厚さが $0.1\mu\text{m}$ に満たないと、骨形成能力に乏しくなるし、 $10.0\mu\text{m}$ もあれば骨形成能力を十分に有するからである。

【0007】

この発明の人工骨を製造する一つの適切な方法は、

上記の多孔質体を、アルカリ性水溶液中に浸すことを特徴とする。

チタン等からなる多孔質体をアルカリ性水溶液に浸けると、孔に水溶液が浸入し、その表面及び穴の表面に主として非晶質アルカリチタン酸塩からなる被膜が形成される。これを非晶質酸化チタン相やアナターゼ相に変えるには、アルカリ水溶液に浸けた後、水に浸ける。するとチタン酸塩のアルカリ成分が水中のヒドロニウムイオンと交換され、酸化チタンの非晶質相又はアナターゼ相となる。こ

の水としては、150℃以下、30～90℃の温水が好ましい。尚、温水に浸ける時間は、水温が低いほど長くする。

【0008】

前記多孔質体は、被溶射体上にチタン粉末をプラズマ溶射することによって得ることができる。この場合、前記チタン粉末は、不定形の粒子の群からなり、その個々の粒子が多孔質であると好ましい。粒子間隙が上記の孔、粒子内の孔が上記の穴となるように制御することができるからである。更に、前記チタン粉末は、粒径20～30μmの細粉と粒径100～300μmの粗粉からなるとよい。それらの比率に応じて所望の空隙率の多孔質体が得られるし、粒子間の結合を強めることができるからである。

また、前記多孔質体を前記アルカリ水溶液中に浸けた後あるいは更に続いて水に浸けた後に加熱すると、非晶質アルカリチタン酸塩相またはアナターゼ相の比率が増す。この加熱温度は、200～800℃が好ましい。200℃に満たないとアナターゼ相への結晶化が起こりにくいし、800℃を超えるとチタン等が相変化したり軟化が進んだりして機械的強度が低下するからである。

【0009】

この発明の人工骨を製造するもう一つの適切な方法は、上記の多孔質体を、電解液中で陽極酸化する、好ましくは火花放電を生じる電圧で陽極酸化することを特徴とする。この場合、電解液が硫酸又は硫酸塩を含む水溶液であると好ましい。そのような電解液中で陽極酸化するとアナターゼ相と(101)面に配向したルチル相とが共存した被膜が形成される。そして、それら2つの相が共存した被膜は、特にアパタイト形成能力に優れるからである。

【0010】

【実施例】

—実施例—

粒径20～30μmの不定形チタン細粉と粒径100～300μmの不定形チタン粗粉とが1対3の割合で混ざり合った混合粉末を準備した。混合粉末をチタン板の上にプラズマ溶射することにより、チタン板の上に厚み10mm程度の多孔質体を形成した。この多孔質体を切り出して、研磨した。0.1mm(100

μm) 研磨する毎に、研磨面に存在する孔の直径を測定した。測定結果を図2に示す。

図2に見られるように、多孔質体は、表面から深さ5mmまでの範囲において直径300～500 μm の連通した多数の孔を有していた。これらの孔の面積の合計を観察面の全面積で除した値を空隙率とし、図3に示す。図3に見られるように、多孔質体の空隙率は、表面から深さ5mまでの範囲において30～60%であった。また、研磨面を100倍に拡大して観察したところ、孔が網目状に連続しているとともに、各粒子内に0.1～10 μm 程度の穴が存在していた。

【0011】

次に、研磨前の大ささ5×5×7mmの上記多孔質体を60℃の5M水酸化ナトリウム水溶液に24時間浸け、続いて40℃の蒸留水に48時間浸けた後、600℃で1時間加熱した。

得られた多孔質体を成熟したビーグル犬の背筋に埋め込み、12ヶ月後に取りだした。これをトルイジンブルーにて染色し、光学顕微鏡にて観察したところ、図4に約120倍の拡大写真として示すように多孔質体の孔内表面にラメラを有する新たな骨が認められた。図4において黒色部分（チタンを示す「Ti」形状の白抜き文字部分を含む。）がチタン、濃い灰色部分が新生骨、薄い灰色部分が気泡もしくは軟組織である。走査電子顕微鏡観察及びエネルギー分散X線スペクトルによれば、新生骨がチタンの表面に直接結合しており、カルシウム及び燐を含むことが判った。病理学的な石灰化は認められなかった。

【0012】

—比較例1—

プラズマ溶射して得られた多孔質体を5×5×7mmの大ささに切り出し、そのままビーグル犬の背筋に埋め込んだ以外は、実施例と同様に処理した。その結果、新生骨の形成は認められなかった。

—比較例2—

多孔質体に代えてチタンの繊維塊からなり、外径4mm、長さ11mm、空隙率40～60%、孔の直径50～450 μm の円柱を用いた以外は、実施例と同様に処理した。その結果、新生骨の形成は認められなかった。

—比較例3—

比較例2の円柱を水酸化ナトリウム水溶液にも蒸留水にも浸けることなく、そのままビーグル犬の背筋に埋め込んだ以外は、比較例2と同様に処理した。その結果、新生骨の形成は認められなかった。

【0013】

【発明の効果】

以上のように、この発明の人工骨は、高強度及び骨誘導能を有するので、生体の随所で補強又は代替材料となりうる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 この発明の人工骨を生体組織に埋め込んだ状態を模式的に示す図である。

【図2】 実施例の人工骨に適用される多孔質体の孔径分布を示す図である。

【図3】 上記多孔質体の空隙率を示す図である。

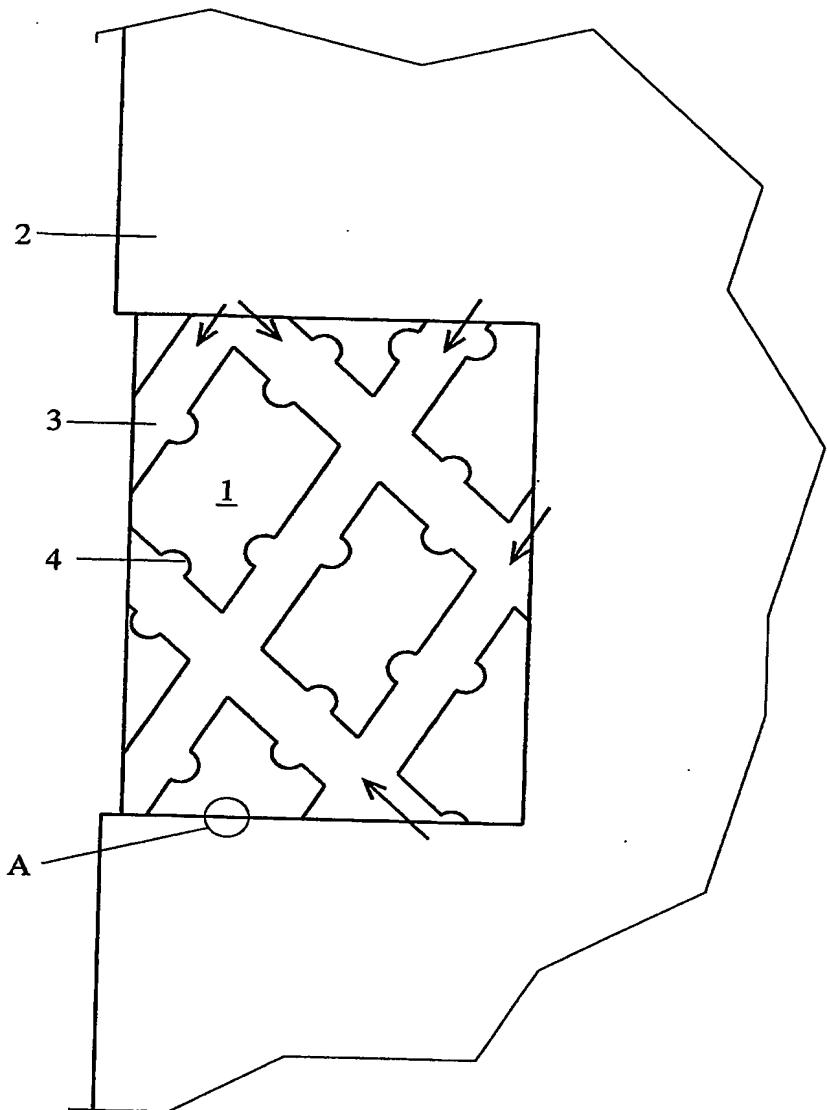
【図4】 上記人工骨を生体組織に12ヶ月間埋め込んだ後、染色試験をした状態を示す約120倍拡大写真である。

【符号の説明】

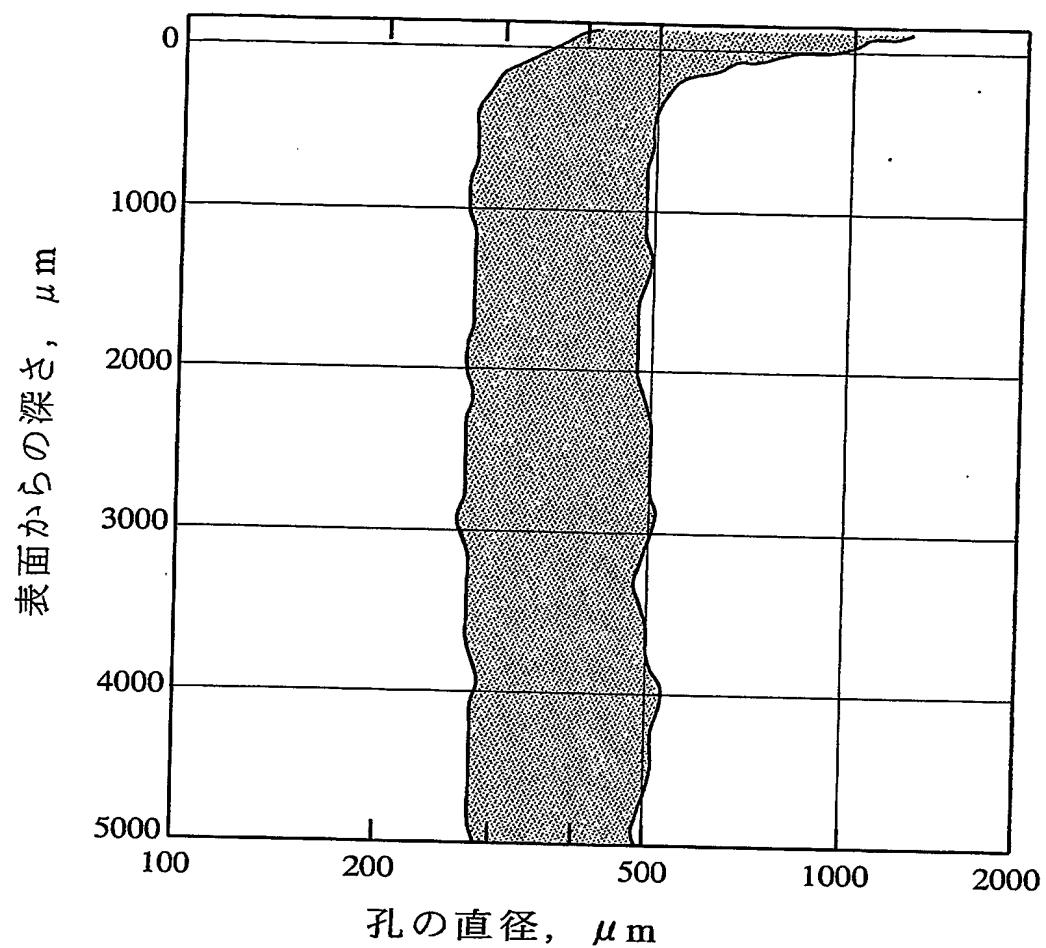
- 1 人工骨
- 2 生体組織
- 3 孔
- 4 穴

【書類名】 図面

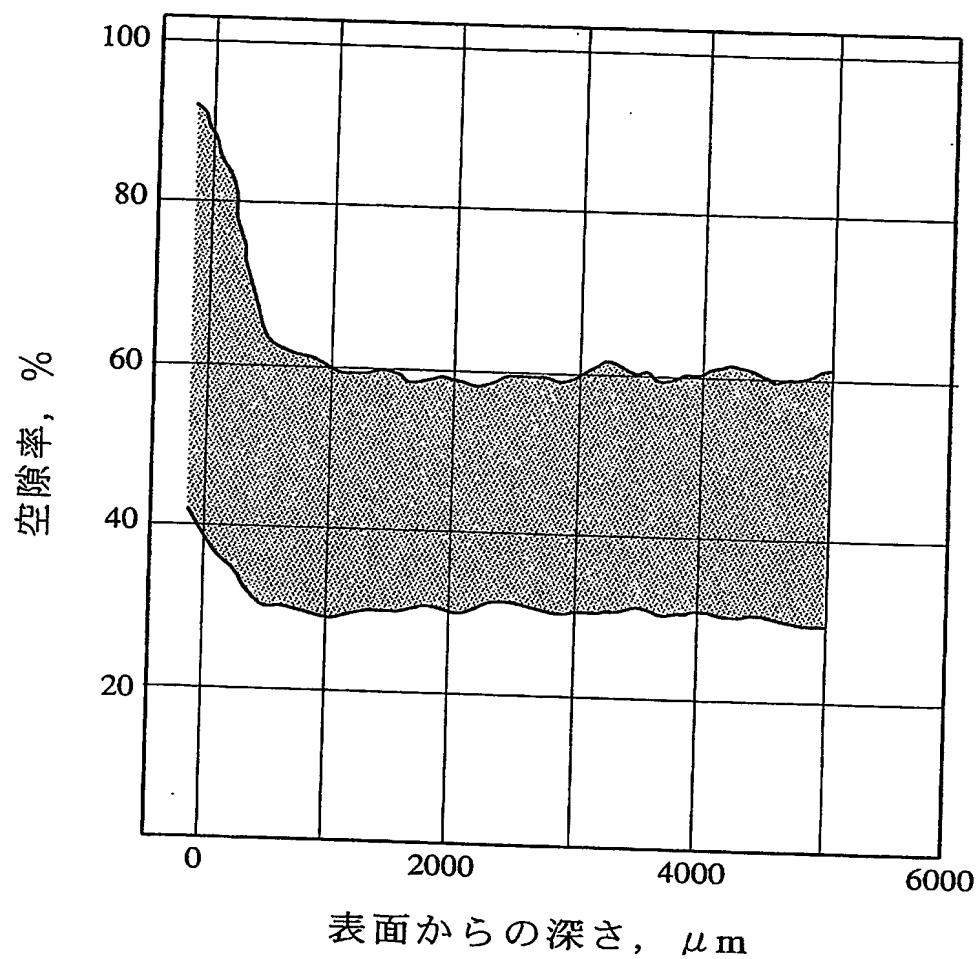
【図1】



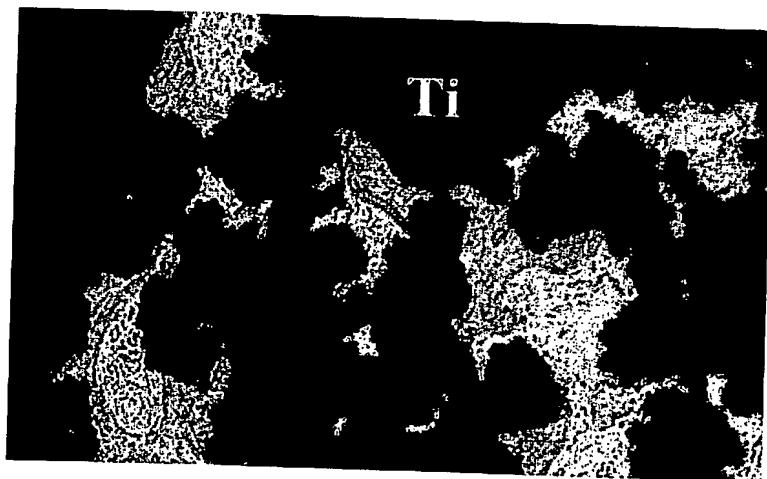
【図2】



【図3】



【図4】



【書類名】要約書

【要約】

【課題】チタン等からなり骨誘導性の人工骨を提供することにある。

【解決手段】チタンまたはチタン合金の一塊からなり、直径100～3000 μ mの連通した孔3と、直径50 μ m以下の穴4とを有し、空隙率が30～80%である多孔質体と、非晶質酸化チタン相、非晶質アルカリチタン酸塩相、アナターゼ相及び(101)面に配向したルチル相のうちから選ばれる1種以上からなり、その多孔質体における前記孔及び穴の表面の少なくとも一部に形成された被膜とを備えることを特徴とする。

【選択図】図1

認定・付加情報

特許出願の番号 特願2003-004028
受付番号 50300030669
書類名 特許願
担当官 山内 孝夫 7676
作成日 平成15年 1月17日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 1月10日

次頁無

出証特2004-3008915

特願 2003-004028

ページ： 1/E

出願人履歴情報

識別番号 [899000046]

1. 変更年月日 2002年 8月 2日

[変更理由] 住所変更

住所 京都府京都市下京区中堂寺粟田町93番地
氏名 関西ティー・エル・オ一株式会社